Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster / Westfalen
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber den Einfluß von phenyl- und halogensubstituierten Barbitursäuren auf die Bildung und Spaltung von Phosphorsäureestern im Gewebe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster/Westf.

vorgelegt von

Hermann Holtkamp
Zahnarzt
aus Südlengern

1935

Druck: Heinrich Buschmann, Münster i. W., Drubbel 17-18

Dekan: Prof. Dr. Klinge

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. W.

Ueber den Einfluß von phenyl- und halogensubstituierten Barbitursäuren auf die Bildung und Spaltung von Phosphorsäureestern im Gewebe.

Die Stoffwechselwirkung von Barbitursäureabkömmlingen wird durch die Einführung von Seitenketten stark verändert. Die phenyl- und besonders die halogensubstituierten Barbitursäuren sind wesentlich wirksamer als die mit aliphatischen Seitenketten besetzten Barbitursäuren. Diese Abhängigkeit der Wirkung vom chemischen Aufbau der Barbitursäuren läßt sich an einer Reihe von Stoffwechselvorgängen zeigen. Die Milchsäurebildung aus Kohlenhydraten wird durch die Barbitursäuren mit zyklischen Ringen und vor allem mit Halogen im Molekül wesentlich stärker gehemmt als durch Verbindungen mit aliphatischen Seitenketten, wie die Untersuchungen von Alten[1]), Brinkamp[2]), Stracke[3]) und Weber[4]) gezeigt haben. Ferner wird die Zuckerbildung in der Leber nur durch die Barbitursäuren mit zyklischen Ringen und Halogen stark gefördert, nicht aber durch die Barbitursäuren mit aliphatischen Radikalen. Die Untersuchung der Dehydrierungsvorgänge hat gezeigt, daß jeder Substituent die Stoffwechselvorgänge in spezifischer Weise verändert. (Bentsch[5]), Mohnke[6]) und Walden[7])). Bronstert[8]) und Röhle[9]) untersuchten die Phosphorsäureesterbildung und -spaltung und konnten gleichfalls bestimmte Gesetzmäßigkeiten feststellen, die in der Art der in die Barbitursäuren eingeführten Gruppen begründet sind.

In der vorliegenden Arbeit soll die Einwirkung einiger phenyl- und halogensubstituierter Barbitursäuren auf den Phosphatstoffwechsel untersucht werden. Die Versuchsanordnung entsprach der im hiesigen Institut üblichen.

Zur Untersuchung kamen folgende Barbitursäuren, die in den Tabellen durch römische Ziffern gekennzeichnet sind:

1) Diaethylbarbitursäure (Veronal), (I),
2) Phenylallylbarbitursäure (XIII),
3) Phenylbenzylbarbitursäure (XIV),
4) P-Chlorphenylallylbarbitursäure (XV),
5) β-Bromisopropylpropenylbarbitursäure (Noctal), (XVI),
6) Butylbrompropenylbarbitursäure (Pernocton), (XVII).

Da die Barbitursäuren in Wasser schwer löslich sind, wurden sie nach Neutralisierung zu den Versuchen verwandt.

---

[1]) Alten: Inaugural-Dissertation, Münster, 1934.
[2]) Brinkamp: ebenda 1934.
[3]) Stracke: ebenda 1934
[4]) Weber: ebenda 1934.
[5]) Bentsch: ebenda, 1934.
[6]) Mohnke: ebenda 1934.
[7]) Walden: ebenda 1934.
[8]) Bronstert: ebenda 1934.
[9]) Röhle: ebenda 1934.

Versuchsreihe I.

Für die folgenden Versuche wurde die Skelettmuskulatur vom Hund und Rind verwandt. Die Einwirkung der Barbitursäuren auf die Zerlegung der Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure ist in den in Tabellen 1 und 2 wiedergegebenen Versuchen zu ersehen.

Tabelle 1. Hexosediphosphat.

Muskel. Vers. 1: Hund, Vers. 2: Rind.

Versuchsanordnung		mg % P		mg % P-Abspaltung		Abspaltung: % v. Kontr.-Vers.	
		1	2	1	2	1	2
Direkter Versuch		133	124	—	—	—	—
Nullversuch		148	133	—	—	—	—
Kontrollversuch		333	276	185	143	100	100
I	1.10^{-8}	340	286	192	153	103	107
	1.10^{-7}	356	267	208	134	112	94
	1.10^{-6}	372	267	224	134	121	94
	1.10^{-5}	340	267	192	134	103	94
	1.10^{-4}	348	376	200	143	108	100
	1.10^{-3}	356	296	208	163	112	114
XIII	1.10^{-8}	250	276	102	143	55	100
	1.10^{-7}	340	276	192	143	104	100
	1.10^{-6}	320	286	172	153	93	107
	1.10^{-5}	320	286	172	153	93	107
	1.10^{-4}	320	296	172	163	93	114
	1.10^{-3}	356	308	208	175	112	122
XIV	1.10^{-8}	320	276	172	143	93	100
	1.10^{-7}	320	286	172	153	93	107
	1.10^{-6}	320	286	172	153	93	107
	1.10^{-5}	340	320	192	187	104	130
	1.10^{-4}	348	308	200	175	108	122
	1.10^{-3}	348	308	200	175	108	122
XV	1.10^{-8}	320	296	172	163	93	114
	1.10^{-7}	302	286	154	153	83	107
	1.10^{-6}	320	286	172	153	93	107
	1.10^{-5}	320	296	172	163	93	114
	1.10^{-4}	320	296	172	163	93	114
	1.10^{-3}	348	296	200	163	108	114
XVI	1.10^{-8}	326	276	178	143	96	100
	1.10^{-7}	314	276	166	143	90	100
	1.10^{-6}	326	286	178	153	96	107
	1.10^{-5}	326	286	178	153	96	107
	1.10^{-4}	340	286	192	153	104	107
	1.10^{-3}	333	308	185	175	100	122
XVII	1.10^{-8}	320	296	172	163	93	114
	1.10^{-7}	320	286	172	153	93	107
	1.10^{-6}	340	276	192	143	104	100
	1.10^{-5}	340	286	192	153	104	107
	1.10^{-4}	348	286	200	153	108	107
	1.10^{-3}	296	258	148	125	80	87

Tabelle 2. Glyzerinphosphat.

Muskel, Rind.

Versuchsanordnung		mg % P		mg % P-Abspaltung		Abspaltung: % v. Kontr.-Vers.	
		1	2	1	2	1	2
Direkter Versuch		75	78	—	—	—	—
Nullversuch		125	121	—	—	—	—
Kontrollversuch		161	160	36	39	100	100
I	1.10^{-8}	148	145	23	24	63	62
	1.10^{-7}	154	151	29	30	79	77
	1.10^{-6}	157	154	32	33	88	85
	1.10^{-5}	151	151	26	30	72	76
	1.10^{-4}	151	148	26	27	72	69
	1.10^{-3}	154	151	29	30	79	77
XIII	1.10^{-8}	157	138	32	17	88	44
	1.10^{-7}	151	145	26	24	72	62
	1.10^{-6}	151	143	26	22	72	56
	1.10^{-5}	151	140	26	19	72	49
	1.10^{-4}	160	148	35	27	96	69
	1.10^{-3}	145	138	20	17	55	44
XIV	1.10^{-8}	148	148	23	27	63	69
	1.10^{-7}	148	145	23	24	63	62
	1.10^{-6}	148	148	23	27	63	69
	1.10^{-5}	148	145	23	24	63	62
	1.10^{-4}	151	140	26	19	72	49
	1.10^{-3}	151	138	26	17	72	44
XV	1.10^{-8}	186	145	61	24	167	62
	1.10^{-7}	186	140	61	19	167	49
	1.10^{-6}	174	160	49	39	134	100
	1.10^{-5}	174	163	49	42	134	108
	1.10^{-4}	174	160	49	39	134	100
	1.10^{-3}	186	140	61	19	167	49
XVI	1.10^{-8}	157	145	32	24	88	62
	1.10^{-7}	163	148	38	27	104	69
	1.10^{-6}	163	143	38	22	104	56
	1.10^{-5}	163	160	38	39	104	100
	1.10^{-4}	154	163	29	42	79	108
	1.10^{-3}	140	151	35	30	96	76
XVII	1.10^{-8}	157	154	32	33	88	85
	1.10^{-7}	174	163	49	42	134	108
	1.10^{-6}	163	167	38	46	104	118
	1.10^{-5}	167	160	42	39	115	100
	1.10^{-4}	167	160	42	39	115	100
	1.10^{-3}	160	157	35	36	96	92

Die Versuche zeigen, daß die Phosphatabspaltung aus Hexosediphosphat durch die Hypnotika im allgemeinen nur sehr wenig beeinflußt wird. Nur in vereinzelten Fällen und bei bestimmten Konzentrationen werden Phosphatwerte gefunden, die mehr als 10 % über denen bzw. unter denen des Kontrollversuches liegen. Die stärksten Einwirkungen finden wir bei den höheren Konzentrationen. Die Phosphatwerte können bis zu 30 %

gesteigert sein. Eine Hemmung der Phosphorabspaltung bei der höchsten von uns angewandten Konzentration von 1.10^{-3} sehen wir nur beim Pernocton, während die übrigen Schlafmittel gerade bei dieser Konzentration die Hydrolyse der Hexosediphosphorsäure verhältnismäßig stark beschleunigt. Das Pernocton unterscheidet sich hier also von allen übrigen Barbitursäureabkömmlingen.

Die Hydrolyse der Glyzerinphosphorsäure durch Skelettmuskel verhält sich den Giften gegenüber anders wie die Spaltung der Hexosediphosphorsäure. Die Barbitursäuren mit aliphatischen und aromatischen Seitenketten, jedoch ohne Halogen im Molekül, hemmen die Phosphorabspaltung sehr stark, das Veronal schwächer als die phenylsubstituierten Verbindungen. Die halogenhaltigen Barbitursäuren weichen in ihrem Verhalten von den übrigen Barbitursäuren stark ab: sie steigern die Wirksamkeit der Glyzerinphosphatase des Muskels. Die Chlorphenylbarbitursäure wirkt annähernd in der gleichen Weise wie das Pernocton. Beim Noctal sind Förderungswirkungen nicht feststellbar. Die Phosphatabspaltung ist nur wenig verzögert, wesentlich schwächer als beim Veronal und besonders bei den Barbitursäuren XIII und XIV.

Die Wirkungsstärke der Barbitursäuren geht nicht der Konzentration parallel. Vielmehr sind die stärksten Verdünnungen und die höchsten Konzentrationen von der gleichen Wirksamkeit.

Versuchsserie II.

Die Tabellen 3 und 4 geben die Versuchsergebnisse wieder, die an Rindsnieren als Versuchsmaterial erhalten wurden.

Tabelle 3. Hexosediphosphat.

Niere, Rind.

Versuchsanordnung		mg % P		mg % P-Abspaltung		Abspaltung: % v. Kontr.-Vers.	
		1	2	1	2	1	2
Direkter Versuch		71	93	—	—	—	—
Nullversuch		75	105	—	—	—	—
Kontrollversuch		254	307	179	202	100	100
	1.10^{-8}	258	307	183	202	102	100
	1.10^{-7}	250	295	175	190	98	94
	1.10^{-6}	250	307	175	202	98	100
	1.10^{-5}	216	286	141	181	79	89
	1.10^{-4}	267	295	192	190	108	94
	1.10^{-3}	267	295	192	190	108	94
XIII	1.10^{-8}	235	320	160	215	89	107
	1.10^{-7}	216	295	141	190	79	94
	1.10^{-6}	229	242	154	137	86	68
	1.10^{-5}	242	295	167	190	93	94
	1.10^{-4}	195	295	120	190	67	94
	1.10^{-3}	242	295	167	190	93	94
XIV	1.10^{-8}	242	295	167	190	93	94
	1.10^{-7}	229	267	154	162	86	80
	1.10^{-6}	216	307	141	202	79	100
	1.10^{-5}	242	307	167	202	93	100
	1.10^{-4}	216	286	141	181	79	89
	1.10^{-3}	222	276	147	171	82	85
XV	1.10^{-8}	216	320	141	215	79	107
	1.10^{-7}	250	242	175	137	98	68
	1.10^{-6}	235	334	160	229	89	113
	1.10^{-5}	222	307	147	202	82	100
	1.10^{-4}	235	267	160	162	89	80
	1.10^{-3}	286	295	211	190	118	94
XVI	1.10^{-8}	195	286	120	181	67	89
	1.10^{-7}	229	286	154	181	86	89
	1.10^{-6}	267	320	192	215	108	107
	1.10^{-5}	229	286	154	181	86	89
	1.10^{-4}	195	295	120	190	67	94
	1.10^{-3}	250	286	175	181	98	89
XVII	1.10^{-8}	242	267	167	162	93	80
	1.10^{-7}	229	307	154	202	86	100
	1.10^{-6}	250	307	175	202	98	100
	1.10^{-5}	242	334	167	229	93	113
	1.10^{-4}	276	334	201	229	112	113
	1.10^{-3}	258	286	183	181	102	89

Tabelle 4, Glyzerinphosphat.

Niere, Rind.

Versuchsanordnung		mg % P		mg % P-Abspaltung		Abspaltung: % v. Kontr.-Vers.	
		1	2	1	2	1	2
Direkter Versuch		26	29	—	—	—	—
Nullversuch		29	36	—	—	—	—
Kontrollversuch		148	172	119	136	100	100
I	1.10^{-8}	138	154	109	118	91	87
	1.10^{-7}	178	195	149	159	125	117
	1.10^{-6}	222	205	193	169	162	125
	1.10^{-5}	163	195	134	159	113	117
	1.10^{-4}	195	229	166	193	140	142
	1.10^{-3}	190	229	161	193	135	142
XIII	1.10^{-8}	216	182	187	146	157	107
	1.10^{-7}	174	222	145	186	122	137
	1.10^{-6}	205	195	176	159	148	117
	1.10^{-5}	174	211	145	175	122	129
	1.10^{-4}	170	222	141	186	118	137
	1.10^{-3}	186	205	157	169	132	125
XIV	1.10^{-8}	170	186	141	150	118	110
	1.10^{-7}	195	229	166	193	140	142
	1.10^{-6}	140	195	111	159	93	117
	1.10^{-5}	154	200	125	164	105	121
	1.10^{-4}	170	195	141	159	118	117
	1.10^{-3}	211	222	182	186	153	137
XV	1.10^{-8}	182	211	153	175	128	129
	1.10^{-7}	140	186	111	150	93	110
	1.10^{-6}	142	205	113	169	95	125
	1.10^{-5}	229	182	200	146	168	107
	1.10^{-4}	222	195	193	159	162	117
	1.10^{-3}	229	178	200	142	168	104
XVI	1.10^{-8}	190	170	161	134	135	99
	1.10^{-7}	205	200	176	164	148	121
	1.10^{-6}	222	195	193	159	162	117
	1.10^{-5}	160	167	131	131	110	96
	1.10^{-4}	229	211	200	175	168	129
	1.10^{-3}	200	211	171	175	144	129
XVII	1.10^{-8}	190	195	161	159	135	117
	1.10^{-7}	135	163	106	128	89	93
	1.10^{-6}	222	186	193	150	162	110
	1.10^{-5}	195	195	166	159	140	117
	1.10^{-4}	195	174	166	138	140	101
	1.10^{-3}	211	216	182	180	153	132

Aus den Versuchen geht hervor, daß die beiden untersuchten Phosphatasen durch die Barbitursäuren in entgegengesetzter Richtung beeinflußt werden. Die Hexosediphosphatase der Nieren wird durch die Schlafmittel in ihrer Wirksamkeit herabgesetzt, die Glyzerinphosphatase dagegen gefördert. Die Steigerungen der Phosphatabspaltung aus Glyzerinphosphat sind erheblich größer als die Hemmungen der Phosphatabspaltung aus

Hexosediphosphat. Die niedrigsten P-Werte bei Hexosediphosphat sehen wir nicht etwa bei der höchsten Giftkonzentration, sondern in stärkeren Verdünnungen. Hin und wieder treten geringfügige Förderungen auf, vor allem beim Pernocton.

Die Glyzerinphosphatase der Niere, die wesentlich wirksamer ist als die des Muskels, wird durch die Barbitursäuren stark in ihrer Tätigkeit angeregt. Es treten Steigerungen bis zu 68 % auf. Die Nieren von verschiedenen Tieren besitzen nicht die gleiche Giftempfindlichkeit. So sind die P-Werte in % der abgespaltenen Phosphorsäure vom Kontrollversuch in Versuch 1 durchweg höher als in Versuch 2. Es gilt jedoch nur angenähert. Die maximal steigernden Konzentrationen sind bei den einzelnen Barbitursäuren nicht gleich. Für gewöhnlich üben stärkere Verdünnungen und hohe Konzentrationen die gleiche Wirkung aus, während mittlere Konzentrationen erheblich schwächer wirksam sind. Es sei hier angeführt, daß auch die Milchsäurewerte bei der Milchsäurebildung aus Glykogen gerade bei mittleren Konzentrationen, die bei der therapeutischen Darreichung der Schlafmittel im Körper auftreten können, besonders niedrig sind.

Vergleicht man die Wirkungsweise der Hypnotika auf die Phosphatabspaltung in der Skelettmuskulatur und der Niere miteinander, so ergibt sich, daß die Phosphatasen in diesen beiden Organen in entgegengesetzter Richtung beeinflußt werden. Die Glyzerinphosphatase der Niere wird durch die Barbitursäureabkömmlinge stark aktiviert, des Muskels dagegen gehemmt, mit Ausnahme der halogensubstituierten Barbitursäuren Pernocton und Chlorphenylbarbitursäure. Die Hexosediphosphatase der Niere dagegen wird umgekehrt in ihrer Wirksamkeit gehemmt, während beim Muskel Steigerungen, wenn auch nur geringfügiger Art, die Regel sind. Dieses unterschiedliche Verhalten der Organphosphatasen Giften gegenüber gibt uns einen Anhaltspunkt dafür, daß der Mechanismus der Spaltung nicht gleich ist. Wir wissen, daß es auch der Fall sein muß, da im Skelettmuskel bei der Zerlegung der Hexosediphosphorsäure aequimolare Mengen Milchsäure und Phosphorsäure gebildet werden, nicht aber in der Niere, wo die Phosphatmenge höher ist, als der gebildeten Milchsäure entspricht.

Versuchsserie III.

Die in den Tabellen 5 und 6 wiedergegebenen Leberversuche lassen erkennen, daß alle untersuchten Hypnotika die Phosphatabspaltung aus Hexosediphosphat stark vermindern. Bereits bei den stärksten Verdünnungen finden wir die Phosphatwerte erniedrigt. Alle Barbitursäuren sind annähernd gleich wirksam. Am stärksten hemmend ist das Noctal.

Die Glyzerinphosphatversuche ergeben ein vollkommen anderes Bild. Hier haben die Hypnotika, abgesehen von bestimmten Konzentrationen von den Barbitursäuren XIII und XIV, die Menge des organischen Phosphats erheblich gesteigert. Bei Barbitursäure XIII zeigt auch ein Versuch an Rindsleber ein ganz

anderes Bild. Trotz der qualitativ gleichen Wirkungsweise sind doch Unterschiede bei den einzelnen Barbitursäuren feststellbar, die sich auf die Größenordnung der Phosphatabspaltung und das Optimum der wirksamen Konzentration beziehen.

Tabelle 5. Hexosediphosphat.

Leber. Vers. 1: Rind, Vers. 2: Kaninchen.

Versuchsanordnung		mg % P		mg % P-Abspaltung		Abspaltung: % v. Kontr.-Vers.	
		1	2	1	2	1	2
Direkter Versuch		82	80	—	—	—	—
Nullversuch		94	97	—	—	—	—
Kontrollversuch		500	375	406	278	100	100
I	1.10^{-8}	444	343	350	246	86	89
	1.10^{-7}	462	333	368	236	90	85
	1.10^{-6}	273	333	179	236	44	85
	1.10^{-5}	364	343	270	246	66	89
	1.10^{-4}	387	316	293	219	72	79
	1.10^{-3}	400	300	306	203	75	73
XIII	1.10^{-8}	444	316	350	219	86	79
	1.10^{-7}	462	308	368	211	90	76
	1.10^{-6}	462	324	368	227	90	82
	1.10^{-5}	324	308	230	211	57	76
	1.10^{-4}	375	308	281	211	69	76
	1.10^{-3}	273	316	179	219	44	79
XIV	1.10^{-8}	375	300	281	203	69	73
	1.10^{-7}	400	316	306	219	75	79
	1.10^{-6}	414	343	320	246	79	89
	1.10^{-5}	462	293	368	196	90	70
	1.10^{-4}	480	293	386	196	95	70
	1.10^{-3}	343	324	249	227	61	82
XV	1.10^{-8}	429	324	335	227	83	82
	1.10^{-7}	364	308	270	211	66	76
	1.10^{-6}	480	286	386	189	95	68
	1.10^{-5}	414	308	320	211	79	76
	1.10^{-4}	444	293	350	196	86	70
	1.10^{-3}	462	308	368	211	90	76
XVI	1.10^{-8}	414	293	320	196	79	70
	1.10^{-7}	316	267	222	170	54	61
	1.10^{-6}	429	316	335	219	83	79
	1.10^{-5}	444	300	350	203	86	73
	$1\ 10^{-4}$	333	279	239	182	59	65
	1.10^{-3}	343	286	249	189	61	68
XVII	1.10^{-8}	429	316	335	219	83	79
	1.10^{-7}	400	343	306	246	75	89
	1.10^{-6}	480	333	386	236	95	85
	1.10^{-5}	414	316	320	219	79	79
	1.10^{-4}	480	293	386	196	95	70
	1.10^{-3}	480	300	386	203	95	73

Tabelle 6. Glyzerinphosphat.

Leber. Vers. 1: Kaninchen, Vers. 2: Rind.

Versuchsanordnung		mg % P		mg % P-Abspaltung		Abspaltung: % v.Kontr.-Vers.	
		1	2	1	2	1	2
Direkter Versuch		62	56	—	—	—	—
Nullversuch		80	71	—	—	—	—
Kontrollversuch		136	148	56	77	100	100
I	1.10^{-8}	163	170	83	99	145	128
	1.10^{-7}	154	190	74	119	132	154
	1.10^{-6}	157	205	77	134	137	174
	1.10^{-5}	170	148	90	77	160	100
	1.10^{-4}	182	138	102	67	185	87
	1.10^{-3}	178	151	98	80	174	104
XIII	1.10^{-8}	167	148	87	77	155	100
	1.10^{-7}	170	142	90	71	160	92
	1.10^{-6}	170	148	90	77	160	100
	1.10^{-5}	174	145	94	74	166	96
	1.10^{-4}	182	133	102	62	185	81
	1.10^{-3}	182	138	102	67	185	87
XIV	1.10^{-8}	174	190	94	119	166	154
	1.10^{-7}	174	157	94	86	166	112
	1.10^{-6}	178	160	98	89	175	116
	1.10^{-5}	178	190	98	119	175	154
	1.10^{-4}	178	133	98	62	175	81
	1.10^{-3}	163	129	83	58	145	75
XV	1.10^{-8}	145	141	65	80	116	104
	1.10^{-7}	145	157	65	86	116	112
	1.10^{-6}	151	170	71	99	127	128
	1.10^{-5}	154	160	74	89	132	116
	1.10^{-4}	151	163	71	92	127	120
	1.10^{-3}	148	163	68	92	121	120
XVI	1.10^{-8}	138	195	58	124	103	161
	1.10^{-7}	148	170	68	99	121	128
	1.10^{-6}	148	174	68	103	121	134
	1.10^{-5}	136	157	56	86	100	112
	1.10^{-4}	138	174	58	103	103	134
	1.10^{-3}	143	157	63	86	112	112
XVII	1.10^{-8}	157	163	77	92	137	120
	1.10^{-7}	163	174	83	103	145	134
	1.10^{-6}	170	182	90	111	160	144
	1.10^{-5}	163	178	83	107	145	139
	1.10^{-4}	145	163	65	92	116	120
	1.10^{-3}	157	133	77	62	137	81

Versuchsserie IV.

In den letzten Versuchen wurde der Einfluß der Schlafmittel auf die Veresterung von anordanischem Phosphat durch Zusatz von Kaliumoxalat (m/10) und anorganischem Phosphat in Form von sekundärem Natriumphosphat untersucht. Auf Phosphor berechnet betrug der Phosphatzusatz 300 mg% P. Das Oxalat verhindert die Aufspaltung der beim intermediären Kohlenhydratabbau entstehenden Hexosediphosphorsäureestern, nicht aber deren Bildung. Das anorganische Phosphat wird durch die Veresterung durch Zucker gebunden und nimmt daher ab. Die Veresterung wird durch Zugabe von anorganischem Phosphat beschleunigt, weil Fermentreaktionen bis zu einem gewissen Grade nach dem Massenwirkungsgesetz verlaufen.

Die Versuchsergebnisse sind aus der Tabelle 7 zu ersehen.

Aus den Versuchen geht hervor, daß Noctal die Veresterungsreaktion unbeeinflußt läßt. Das Veronal verschlechtert die Phosphatveresterung, während die übrigen Hypnotika sie beschleunigen. Besonders wirksam sind die Barbitursäuren XIII, XIV und XVII. Bei der Barbitursäure XV sind die mittleren Konzentrationen fast wirkungslos. Schwache und starke Verdünnungen haben hier dieselbe Einwirkung.

Tabelle 7, Kaliumoxalat.

Muskel, Kaninchen.

Versuchsanordnung		mg % P	mg % P-Veresterung	% P-Veresterung v.Kontr.-V.
Direkter Versuch		129	—	—
+ Phosphat		429	—	—
Kontrollversuch		286	143	100
I	1.10^{-8}	296	133	93
	1.10^{-7}	286	143	100
	1.10^{-6}	320	109	76
	1.10^{-5}	320	109	76
	1.10^{-4}	267	162	113
	1.10^{-3}	286	143	100
XIII	1.10^{-8}	242	187	131
	1.10^{-7}	242	187	131
	1.10^{-6}	242	187	131
	1.10^{-5}	242	187	131
	1.10^{-4}	258	171	119
	1.10^{-3}	250	179	125
XIV	1.10^{-8}	250	179	125
	1.10^{-7}	235	194	136
	1.10^{-6}	235	194	136
	1.10^{-5}	258	171	119
	1.10^{-4}	235	194	136
	1.10^{-3}	250	179	125
XV	1.10^{-8}	235	194	136
	1.10^{-7}	250	179	125
	1.10^{-6}	276	153	107
	1.10^{-5}	276	153	107
	1.10^{-4}	235	194	136
	1.10^{-3}	235	194	136
XVI	1.10^{-8}	267	162	113
	1.10^{-7}	276	153	107
	1.10^{-6}	286	143	100
	1.10^{-5}	276	153	107
	1.10^{-4}	276	153	107
	1.10^{-3}	276	153	107
XVII	1.10^{-8}	250	179	125
	1.10^{-7}	242	187	131
	1.10^{-6}	258	171	119
	1.10^{-5}	235	194	136
	1.10^{-4}	250	179	125
	1.10^{-3}	235	194	136

Zusammenfassung.

Es wurde die Einwirkung einiger phenyl- und halogensubstituierter Barbitursäuren auf die Bildung und Spaltung von organischen Phosphorsäuren in einigen Organen untersucht.

Die Veresterung von anorganischem Phosphat wird durch das Veronal verschlechtert und durch die phenyl- und halogenhaltigen Barbitursäuren angeregt. Die Zerlegung der Hexosediphosphorsäure im Lebergewebe und Niere wird verschlechtert, durch Skelettmuskelgewebe aber leicht gefördert. Die Phosphatabspaltung aus Glyzerinphosphat in Leber und Niere wird angeregt, desgleichen im Muskel durch Chlorphenylallylbarbitursäure und durch Pernocton, dagegen durch Veronal und durch die phenylsubstituierten Barbitursäuren herabgesetzt.

Lebenslauf.

Am 15. Februar 1902 wurde ich, Hermann Heinrich Holtkamp, zu Südlengern geboren. Nach fünfjährigem Besuch der Volksschule kam ich auf das Friedrichs-Gymnasium zu Herford, das ich Ostern 1919 verließ. Ich besuchte nunmehr das Realgymnasium in Bünde, wo ich Ostern 1922 die Reifeprüfung bestand. Bis April 1931 war ich als Bankbeamter tätig und studierte vom Sommer-Semester 1931 ab an der Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster Zahnheilkunde. Im Juli 1932 bestand ich die zahnärztliche Vorprüfung und im November 1934 die zahnärztliche Staatsprüfung.